

Проблемы использования метода БИК-спектрометрии для установления подлинности действующего вещества в лекарственных препаратах

Н. Е. Кузьмина, С. В. Моисеев*, Б. К. Романов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Метод спектрометрии в ближней ИК-области (БИК) является новым фармакопейным методом, который широко используется в фармацевтической промышленности для контроля качества лекарственных средств на различных стадиях в процессе производства (контроль входного сырья и готовой продукции), а также для выявления некачественных и фальсифицированных препаратов. **Цель работы:** изучение возможности применения метода БИК-спектрометрии для установления подлинности действующего вещества в лекарственном препарате (ЛП) при проведении экспертизы качества в рамках государственной регистрации. **Материалы и методы:** в качестве объектов исследования методом БИК-спектрометрии использовали 327 образцов ЛП в твердых и мягких лекарственных формах, которые прошли испытание по показателю «Подлинность» утвержденными фармакопейными методами в ходе проведения лабораторной экспертизы при государственной регистрации. БИК-спектры испытуемых образцов сравнивали с библиотечными классификационными моделями. **Результаты:** подлинность подтверждена для 3,1% ЛП, направленных на испытание методом БИК-спектрометрии. Установлено, что библиотечные классификационные модели можно использовать лишь для подтверждения подлинности ЛП конкретного производителя, то есть для подтверждения аутентичности препарата. **Выводы:** метод БИК-спектрометрии нецелесообразно применять для подтверждения подлинности действующего вещества в ЛП при проведении лабораторной экспертизы в рамках государственной регистрации. Основные ограничения метода БИК-спектрометрии в этой области связаны с отсутствием библиотек с полным набором библиотечных классификационных моделей всех ЛП, представленных на фармацевтическом рынке, и с невозможностью библиотечных спектральных данных, зарегистрированных на другом приборе. **Ключевые слова:** БИК-спектрометрия; подлинность действующего вещества; аутентичность лекарственного препарата; внутрипроизводственный контроль; контроль качества готовой продукции

Для цитирования: Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Романов БК. Проблемы использования метода БИК-спектрометрии для установления подлинности действующего вещества в лекарственных препаратах. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(1):49–54. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-49-54>

* **Контактное лицо:** Моисеев Сергей Владимирович; MoiseevSV@expmed.ru

Limitations of NIR Spectrometry as an Identification Test for Active Ingredients in Medicinal Products

N. E. Kuz'mina, S. V. Moiseev*, B. K. Romanov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Near-infrared spectrometry (NIRS) is a new pharmacopoeial method. It is widely used in the pharmaceutical industry for quality control of medicinal products at various production stages (control of raw materials and finished products), and for detection of substandard and counterfeit drugs. **The aim of the study** was to assess the feasibility of using NIRS as an identification test for active ingredients during pre-marketing quality control of medicinal products. **Materials and methods:** 327 drugs samples represented as solid and semisolid dosage forms were tested by NIRS following their examination by well-established pharmacopoeial Identification methods during pre-marketing laboratory evaluation. The NIR spectra of the test samples were compared with the spectral library classification models. **Results:** NIRS confirmed the identity of 3.1% of the tested medicinal products. It was demonstrated that library classification models could be used for identification of only those medicines that were produced by a specific manufacturer, i.e. for confirmation of medicine identity. **Conclusions:** the NIRS method is unpractical as an Identification test for active ingredients in medicinal products during the pre-marketing laboratory evaluation stage. The main limitations of NIRS are lack of complete sets of library classification models for all medicinal products available in the market and non-reproducibility of spectral library data obtained with a different instrument.

Key words: near-infrared spectrometry; active ingredient identification; medicinal product identification; in-process control; finished product quality control

For citation: Kuz'mina NE, Moiseev SV, Romanov BK. Limitations of NIR spectrometry as an identification test for active ingredients in medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(1):49–54. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-49-54>

* **Corresponding author:** Sergey V. Moiseev; MoiseevSV@expmed.ru

Процесс государственной регистрации лекарственного препарата (ЛП) в Российской Федерации включает в себя проведение лабораторной экспертизы качества, при которой одним из важнейших показателей является установление подлинности действующего вещества в ЛП. Как правило, оценку этого показателя проводят современными инструментальными физико-химическими методами: спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), хроматомасс-спектрометрия, спектроскопия в инфракрасной (ИК) и ультрафиолетовой (УФ) областях спектра, газовая хроматография (ГХ), тонкослойная хроматография (ТСХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Новым фармакопейным методом количественного и качественного анализа является метод спектрометрии в ближней ИК-области¹ (БИК), основанный на способности веществ поглощать электромагнитное излучение в диапазоне длин волн от 12 500 до 4000 см⁻¹ (от 780 до 2500 нм). Абсорбционная способность веществ в ближней области инфракрасного спектра мала, поэтому излучение способно проникать в испытуемый образец на глубину нескольких миллиметров и предоставлять комплексную информацию о ЛП. Это позволяет проводить испытания твердых лекарственных форм без выполнения пробоподготовки образца (извлечения из упаковки, измельчения, разбавления и т.д.) и нарушения товарного вида испытуемого препарата.

Метод БИК-спектрометрии широко используется в фармацевтической промышленности для внутривидеопроизводственного контроля на различных стадиях (контроль входного сырья и готовой продукции), а также для выявления некачественных, фальсифицированных и субстандартных (имеющих скрытые признаки нарушения технологии производства) препаратов [1–4]. С 2011 г. метод БИК-спектрометрии используется в системе государственного контроля качества лекарственных средств на территории Российской Федерации [5].

Цель работы — изучение возможности применения метода БИК-спектрометрии для установления подлинности действующего вещества в ЛП при проведении экспертизы качества в рамках государственной регистрации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на основе анализа данных литературы и результатов экспериментальных работ с участием ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) и ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения

средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора). В качестве объектов исследования использовали 327 образцов ЛП различных лекарственных форм (таблетки, капсулы, порошки, мази, гели, аэрозоли), поступивших на экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и прошедших испытание по показателю «Подлинность». БИК-спектры испытуемых образцов без предварительного извлечения ЛП из упаковки получены на стационарном ИК-Фурье-спектрометре FT-NIR MPA II (Bruker, Германия) с помощью оптоволоконного датчика методом диффузного отражения. Разрешение — 8 см⁻¹, количество сканов — 16, область измерения — от 780 до 2500 нм, фазовое разрешение — 32, интерполяция — 2, базовая линия — по эталону из тефлона. Обработку результатов проводили визуально и хемометрическими методами с помощью пакетов программ TQ Analyst, OPUS 6.5, The Unscrambler 9.2. Подлинность ЛП устанавливали путем сравнения БИК-спектров испытуемых образцов с библиотечными классификационными моделями ЛП. Библиотечные классификационные модели были созданы с использованием образцов ЛП, поступивших в ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Процедура установления подлинности действующего вещества фармакопейными физико-химическими методами включает в себя доказательство строения его молекулы (методы ЯМР, хроматомасс-спектрометрии, ИК- и УФ-спектроскопии) либо доказательство его определенного свойства, например способности адсорбироваться на носителе (методы ТСХ, ГХ и ВЭЖХ). На ЯМР-, масс-, ИК- и УФ-спектрах каждый сигнал (пик) соответствует определенному структурному фрагменту молекулы, а его положение отражает последовательность соединения структурных фрагментов в молекуле. На хроматограммах, полученных методами ТСХ, ГХ и ВЭЖХ, каждый сигнал (пик) соответствует конкретному соединению, которое характеризуется определенной адсорбционной способностью и, как следствие, определенным временем появления пика на хроматограмме. Интенсивность сигналов (пиков) позволяет количественно оценить содержание вещества в ЛП. Подтверждение подлинности действующего вещества в ЛП этими методами осуществляется путем сопоставления спектра (хроматограммы) испытуемого ЛП со спектром (хроматограммой) стандартного образца (СО) или субстанции действующего вещества. Нередко на практике действующее вещество предварительно выделяют из пробы ЛП, и его спектр (хроматограмма) сравнивают со спектром

¹ ОФС.1.2.2.1.1.0001.15. Спектрометрия в ближней инфракрасной области. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

(хроматограммой) СО. При этом полученный спектр характеризует только само действующее вещество и не зависит от производителя и технологических особенностей производства ЛП.

Метод БИК-спектроскопии позволяет установить подлинность действующего вещества в ЛП при сравнении со спектром СО этого вещества или субстанции только в случае высокого (не менее 40%)² содержания действующего вещества в препарате [6]. В общем случае методом БИК-спектроскопии подтверждают не подлинность действующего вещества, а аутентичность ЛП (тот факт, что препарат произведен конкретным производителем, который указан на упаковке, и соответствует заявленному составу). При этом ЛП рассматривают как объект в целом, а не только его качественный состав или количественное содержание действующего вещества. Такая процедура проверки называется верификацией [7]. Применение метода БИК-спектроскопии для верификации ЛП основано не на сравнении спектров испытуемого и стандартного образцов, а на сравнении спектра испытуемого образца с моделью ЛП. Под моделью понимается упрощенное подобие реального объекта, которое может быть использовано для его дальнейшего исследования. В качестве реального объекта подразумевается конкретный ЛП, при производстве которого могут иметь место особенности состава, технологического процесса и упаковки. Построение и валидация математической модели является ключевой задачей в методе БИК-спектроскопии. На первом этапе формируют обучающий набор из аутентичных образцов и получают их БИК-спектры в оптимальных условиях измерения. На основе обработки этих спектров с помощью хемометрических методов анализа строят модель распознавания подобных образцов, или модель целевого класса (библиотечная классификационная модель). Каждый целевой класс моделируется обособленно, независимо от остальных. При этом определяется область принятия решений. Если образец попадает в границы построенной области, он признается принадлежащим к целевому классу. Все образцы, выпадающие за границу области принятия решений, рассматриваются как «чужие». На втором этапе проводится валидация построенной модели. Ее проводят на проверочном наборе, который содержит образцы, идентичные образцам проверяемой модели, но не участвующие в ее построении, и «чужие» образцы. Основными параметрами валидации библиотечных классификационных моделей являются чувствительность (степень признания образцов целевого класса) и специфичность (степень отклонения «чужих» образцов, т.е. не принадлежащих к целевому классу).

Среди ЛП, которые ежегодно регистрируются в России, большую часть составляют воспроизведенные лекарственные средства. Их доля на российском фармацевтическом рынке в 2017 г. составляла 88% [8]. При производстве воспроизведенных лекарственных средств обычно используется другой состав вспомогательных веществ, отличаются технологии производства основных и вспомогательных компонентов ЛП. Разнообразие представленной на рынке продукции с одним и тем же действующим веществом порождает проблему получения ложноотрицательного результата при подтверждении подлинности действующего вещества ЛП методом БИК-спектроскопии, когда в категорию «чужой» попадают образцы с тем же действующим веществом, той же дозировкой, что и ЛП из обучающего набора, но произведенные по другой технологии. В литературе представлены примеры различающихся БИК-спектров ЛП с одинаковым действующим веществом, полученных с использованием различных технологических схем и отличающихся набором вспомогательных веществ и/или компонентов оболочки. Так, выявлены различия в БИК-спектрах таблеток фамотидина [9], ацетилсалициловой кислоты [6], сульфалена [10], капсул и таблеток омепразола [11] разных производителей, и на основании полученных результатов сделано предположение о возможности использования БИК-спектроскопии для идентификации производителя. Этими же авторами отмечены достоверные различия между БИК-спектрами ЛП внутри серий и между сериями препарата одного и того же производителя. Авторы [6] проиллюстрировали различия в БИК-спектрах различных серий таблеток ацетилсалициловой кислоты одного производителя.

В работе [7] показано, что спектры таблеток амлодипина, зарегистрированные на стационарном БИК-спектрометре, различны и группируются по производителям. Использование портативного прибора с меньшей чувствительностью позволило все таблетки амлодипина независимо от производителя отнести к целевому классу ЛП амлодипина, но не позволило выявить настоящий фальсификат (таблетки нифедипина, близкого по строению к амлодипину).

Таким образом, в отличие от спектра и хроматограммы СО действующего вещества, которые можно использовать для его идентификации во всех ЛП на основе данного действующего вещества независимо от его концентрации, лекарственной формы, состава и соотношения вспомогательных веществ, упаковки, библиотечную классификационную модель можно использовать лишь для подтверждения подлинности ЛП конкретного производителя (аутентичности ЛП), что существенно усложняет

² Долбнев ДВ. Идентификация лекарственных средств методом ближней инфракрасной спектроскопии: дис. ... канд. фарм. наук. М.: 2010.

задачу идентификации действующего вещества методом БИК-спектрометрии. Для исключения возможности получения ложноотрицательного результата необходимо формировать библиотеки, содержащие библиотечные классификационные модели для всех ЛП, представленных на фармацевтическом рынке. Это долгий процесс с учетом того, что БИК-спектры воспроизводятся только в случае применения конкретного спектрометра. Например, авторы работы [7] показали различия БИК-спектров коммерческого стандарта MRC-1920, состоящего из оксидов редкоземельных металлов и талька в нейтральной матрице, зарегистрированных на двух различных ИК-спектрометрах: стационарном Фурье-спектрометре FT-NIR MPA II (Bruker, Германия) и портативном БИК-спектрометре PHAZIR-RX (Thermo Scientific, США).

При использовании библиотечных спектральных данных на другом приборе необходимо проводить коррекцию отклика прибора и подтверждать достоверность работы библиотеки после переноса, что отмечают все производители БИК-спектрометров. Более того, существующие модели необходимо постоянно перестраивать, чтобы избежать ложноотрицательного результата из-за неоднородности технологических параметров. Ряд авторов предлагают постоянно пополнять обучающий набор образцами, произведенными в текущем году. Для того чтобы модель не содержала избыточного числа образцов, старые образцы по мере окончания их срока годности надо исключать из обучающего набора [12]. Отдельная проблема возникает при регистрации оригинального ЛП с новым действующим веществом, для которого не может быть библиотечных классификационных моделей в электронных БИК-библиотеках. Таким образом, отсутствие библиотек с полным набором чувствительных и специфичных библиотечных классификационных моделей всех ЛП, представленных на фармацевтическом рынке, является серьезной проблемой, ограничивающей применение метода БИК-спектрометрии в рамках государственной регистрации для проведения экспертизы качества ЛП по показателю «Подлинность».

Наличие этой проблемы подтверждают результаты исследования по установлению подлинности ЛП методом БИК-спектрометрии, проводимого по инициативе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России на базе ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора и заключающегося в сопоставлении БИК-спектров испытуемых образцов с библиотечными классификационными моделями. Например, среди испытуемых образцов было 17 ЛП на основе урсодезоксихолевой кислоты с различной дозировкой действующего вещества (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и капсулы, упакованные

во флакон, блистер или полиэтиленовую банку). Из них только четыре прошли испытание на подлинность, так как для этих ЛП нашлись соответствующие библиотечные классификационные модели в библиотеке БИК-спектрометра. Остальные ЛП с тем же действующим веществом испытание не прошли. Из трех ЛП на основе панкреатина испытание на подлинность (соответствовали существующим библиотечным классификационным моделям) прошли только два. Подтвердить подлинность третьего ЛП не удалось ввиду отсутствия в библиотеке соответствующей модели.

В целом из 327 образцов ЛП, направленных на испытание методом БИК-спектрометрии (262 торговых наименования), лишь 10 образцов (3,1%) соответствовали библиотечным классификационным моделям (подлинность ЛП подтверждена), для 317 образцов ЛП в библиотеке БИК-спектрометра отсутствовали необходимые модели. Из 262 торговых наименований ЛП только для 8 были построены соответствующие библиотечные классификационные модели, 7 имели очевидные ограничения для построения модели из-за непрозрачности их упаковки. Для оставшихся 247 наименований ЛП Росздравнадзору предстоит провести дальнейшую работу по оценке возможности построить библиотечные квалификационные модели.

Согласно полученным экспериментальным данным метод БИК-спектрометрии можно использовать для подтверждения различий нескольких дозировок одного и того же препарата при условии, что в библиотеке присутствуют библиотечные классификационные модели, соответствующие каждой дозировке. Проводить количественное определение действующего вещества в препаратах разных производителей этим методом затруднительно, так как не наблюдается четкой зависимости между дозировкой и интенсивностью полос поглощения³. Как правило, оценку содержания действующего вещества в ЛП методом БИК-спектрометрии проводят при внутрипроизводственном контроле, в частности, на стадии фасовки и упаковки с целью предотвращения переупаковки одноименной продукции разной дозировки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод БИК-спектрометрии обладает уникальными возможностями для оценки аутентичности ЛП как единого целого, так как позволяет быстро дифференцировать препараты, различающиеся не только действующим веществом и его дозировкой, но и составом вспомогательных веществ и упаковкой. Поэтому помимо контроля в процессе производства и контроля качества готовой продукции на этапе выпуска препарата данный метод незаменим при скрининге качества лекарственных средств

³ Долбнев ДВ. Идентификация лекарственных средств методом ближней инфракрасной спектроскопии: дис. ... канд. фарм. наук. М.; 2010.

непосредственно в организациях оптового, розничного, госпитального сегментов рынка. Метод БИК-спектроскопии целесообразно использовать для проверки сведений о сериях, партиях лекарственных средств, поступающих в гражданский оборот в России. В то же время метод БИК-спектроскопии не предназначен для решения такой задачи лабораторной экспертизы, как подтверждение подлинности действующего вещества в ЛП, проходящем государственную регистрацию. Основные ограничения метода БИК-спектроскопии в области идентификации действующего вещества связаны с отсутствием библиотек с полным набором библиотечных классификационных моделей всех ЛП, представленных на фармацевтическом рынке, и с невозможностью библиотечных спектральных данных, зарегистрированных на другом приборе.

Вклад авторов. *Н. Е. Кузьмина* — планирование исследования, анализ литературы, интерпретация результатов исследования, подготовка и оформление рукописи; *С. В. Моисеев* — систематизация данных, редактирование текста; *Б. К. Романов* — идея, ответственность за все аспекты работы, включая надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions. *Natalia E. Kuz'mina*—planning of the study, literature review, interpretation of the study results, drafting and formatting of the paper; *Sergey V. Moiseev*—data systematisation, editing of the text;

Boris K. Romanov—elaboration of the study idea, carrying responsibility for all aspects of the study, including ensuring data reliability and integrity of all parts of the paper, approval of the final version of the paper.

Благодарности. Выражаем благодарность начальнику отдела ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, доктору фарм. наук, профессору А. В. Титовой за помощь в получении экспериментальных данных.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400083-1).

Acknowledgements. The authors are grateful to Anna V. Titova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department of the Federal State Budgetary Institution "Information and Methodological Centre for Evaluation, Traceability and Analysis of Marketed Medicinal Products" of the Federal Service for Surveillance in Healthcare, for her help in obtaining the experimental data.

The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400083-1).

Конфликт интересов. Б. К. Романов является заместителем главного редактора журнала «Вестник ИМЦЭУАОСМП», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Boris K. Romanov is a Deputy Editor-in-chief of "The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products", the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Roggo Y, Chalus P, Maurer L, Lema-Martinez C, Edmond A, Jent N. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *J Pharm Biomed Anal.* 2007;44(3):683–700. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2007.03.023>
- Rodionova OYe, Sokovikov YaV, Pomerantsev AL. Quality control of packed raw materials in pharmaceutical industry. *Anal Chim Acta.* 2009;642(1–2):222–7. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.08.004>
- Pomerantsev AL, Rodionova OYe. Process analytical technology: a critical view of the chemometricians. *J Chemometrics.* 2012;26:299–310. <https://doi.org/10.1002/cem.2445>
- Арзамасцев АП, Садчикова НП, Титова АВ. Метод ближней ИК-спектроскопии в системе контроля качества лекарственных средств (обзор). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2010;(1):16–20. [Arzamastsev AP, Sadchikova NP, Titova AV. Near-infrared spectroscopy in the drug quality control system (a review). *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoj i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2010;(1):16–20 (In Russ.)]
- Косенко ВВ, Трапкова АА, Тарасова СА. Организация государственного контроля качества лекарственных средств на базе федеральных лабораторных комплексов. *Вестник Росздравнадзора.* 2012;(6):17–27. [Kosenko VV, Trapkova AA, Tarasova SA. State quality control of drugs with the help of federal laboratory facilities. *Vestnik Roszdravnadzora = Roszdravnadzor Bulletin.* 2012;(6):17–27 (In Russ.)]
- Балыклова КС, Титова АВ, Садчикова НП, Родионова ОЕ, Шишова ЕЮ, Скударева ЕГ, Горпинченко НВ. Анализ таблеток ацетилсалициловой кислоты методом ИК-спектроскопии в ближней области. *Вестник Росздравнадзора.* 2013;(2):62–5. [Balyklova KS, Titova AV, Sadchikova NP, Rodionova OE, Shishova EYu, Skudareva EG, Gorpichenko NV. A study of acetylsalicylic acid tablets using near IR spectroscopy. *Vestnik Roszdravnadzora = Roszdravnadzor Bulletin.* 2013;(2):62–5 (In Russ.)]
- Балыклова КС, Родионова ОЕ, Титова АВ, Садчикова НП. Исследование таблеток с помощью портативного и лабораторного БИК-спектрометра. *Вестник Росздравнадзора.* 2015;(4):65–71. [Balyklova KS, Rodionova OE, Titova AV, Sadchikova NP. Use of a portable and laboratory near infrared spectrometer for the authentication of tablets. *Vestnik Roszdravnadzora = Roszdravnadzor Bulletin.* 2015;(4):65–71 (In Russ.)]
- Улумбекова ГЭ, Калашникова АВ. Подходы к формированию концепции национальной лекарственной политики. Часть 1. Анализ рынка лекарственных препаратов в РФ. *Вестник ВШОУЗ.* 2018;(4):53–75. [Ulumbekova GE, Kalashnikova AV. Approaches to the formation of the concept of National pharmaceutical policy. Part I. Analysis of the pharmaceutical market in the Russian Federation. *Vestnik VSHOUZ = Bulletin of VSHOUZ.* 2018;(4):53–75 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2018-14003>
- Степанова ЕВ, Арзамасцев АП, Титова АВ. Изучение возможности применения метода спектроскопии в ближней инфракрасной области в анализе субстанций и таблетированных препаратов, содержащих фамотидин. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2009;(2):181–4. [Stepanova EV, Arzamastsev AP, Titova AV. Study the possibility of using near IR-spectroscopy for analysis of famotidine and its tablets. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya = Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2009;(2):181–4 (In Russ.)]
- Балыклова КС, Садчикова НП, Арзамасцев АП, Титова АВ. Использование метода ближней инфракрасной спектроскопии в анализе субстанций и таблеток сульфалена. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2009;(1):97–100. [Balyklova KS, Sadchikova NP, Arzamastsev AP, Titova AV. Using near IR-spectroscopy for analysis of sulfalen and its dosage forms. *Vestnik Voronezhskogo*

- gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya = Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2009;(1):97–100 (In Russ.)]
11. Азимова ИД, Арзамасцев АП, Титова АВ. Анализ омепразола методом ближней инфракрасной спектроскопии. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2009;(2):152–6. [Analysis of omeprazole by near IR-spectroscopy. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya = Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2009;(2):152–6 (In Russ.)]
12. Верескун ДА, Родионова ОЕ, Титова АВ. Изучение возможности использования БИК-спектроскопии в анализе таблеток комбинированного противомикробного препарата. *Вестник Росздравнадзора.* 2016;(2):62–6. [Vereskun DA, Rodionova OE, Titova AV. A research into the possibility of using NIR spectroscopy for analyzing tablets of a combination antimicrobial agent. *Vestnik Roszdravnadzora = Roszdravnadzor Bulletin.* 2016;(2):62–6 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кузьмина Наталья Евгеньевна, д-р хим. наук. *Natalia E. Kuz'mina*, Dr. Sci. (Chem.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

Моисеев Сергей Владимирович, канд. хим. наук, доцент. *Sergey V. Moiseev*, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1310-4477>

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент. *Boris K. Romanov*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Статья поступила 07.12.2020

После доработки 22.01.2021

Принята к печати 20.02.2021

Article was received 7 December 2020

Revised 22 January 2021

Accepted for publication 20 February 2021